

# Adeno-associated virus is an effective malaria booster vaccine vector following adenovirus priming

著者	ユスフ イエニ
著者別表示	Yusuf Yenni
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301乙第2106号
学位名	博士（学術）
学位授与年月日	2019-09-26
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/00059289">http://hdl.handle.net/2297/00059289</a>

doi: <https://doi.org/10.3389/mmu.2019.00730>

氏 名	Yenni Yusuf
学 位 の 種 類	博士（学術）
学 位 記 番 号	医薬保博乙第 53 号
学位授与の日付	令和元年 9 月 26 日
学位授与の要件	課程博士（学位規則第 4 条第 1 項）
学位授与の題目	<p><b>Adeno-associated virus is an effective malaria booster vaccine vector following adenovirus priming</b></p> <p>（アデノウイルスの追加ワクチンとして効果的なアデノ随伴ウイルスマラリアワクチン）</p>
論 文 審 査 委 員	<p>主査 吉田 栄人</p> <p>副査 鈴木 亮</p> <p>副査 猪部 学</p> <p>副査 倉石 貴透</p> <p>副査 伊従 光洋</p>

# 學位論文要旨

An ideal malaria vaccine platform should potentially induce protective immune responses and block parasite transmission from mosquito to human, and it should maintain these effects for an extended period. Here, we have focused on vaccine development based on adeno-associated virus serotype 1 (AAV1), a viral vector widely studied in the field of clinical gene therapy that is able to induce long-term transgene expression without causing toxicity *in vivo*. We generated a series of recombinant AAV1s and human Adenovirus type 5 (AdHu5) expressing either *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein (PfCSP) or P25 (Pfs25) protein, and demonstrated the potential utility of AAV1 vectors as an extremely potent booster vaccine to induce long-lasting immunity when combined with an Ad-priming vaccine in a rodent malaria model. In addition, we generated a multi-stage vaccine targeting both antigens, as it will greatly reduce the cost of administration of several single-target vaccines necessary to achieve reductions in the disease burden and transmission.

Here I show that heterologous two-dose vaccination with AdHu5-prime and AAV1-boost (Ad-AAV) elicited robust and long-lasting PfCSP- or Pfs25-specific antibody over 280 days. Regarding its protective efficacy, Ad-AAV PfCSP achieved high sterile protection (up to 80% protection rate) against challenge by transgenic *Plasmodium berghei* sporozoites expressing PfCSP (*PbPfCSP*). Regarding its transmission-blocking (TB) efficacy, immunization with Ad-AAV Pfs25 maintained TB activity *in vivo* against transgenic *P. berghei* expressing Pfs25 (*PbPfs25DR3*) for 287 days (99% reduction in oocyst intensity; TRA and 85% reduction in oocyst prevalence; TBA). For the multi-stage vaccines, sustained high titer of antigen-specific antibodies were also elicited in mice. In addition, complete protection was obtained after intravenous sporozoite challenges and a long-term transmission-blocking (99% of TRA and 81% of TBA). The protection and TRA level are not significantly different compared with the mixture of single-antigen vaccines.

Our data indicate that AAV1-based malaria vaccines can confer potent and durable protection as well as TB efficacy when administered following a AdHu5-priming vaccine, supporting the further evaluation of this regimen in clinical trials as a next-generation malaria vaccine platform. I propose that the multi-stage malaria vaccine regimen will be a powerful tool for malaria eradication while providing a greater overall protection and cost-effectiveness than single-target vaccines.

# 審査結果の要旨

マラリアスポロゾイト期原虫は蚊の吸血により注入され、血流に乗って肝臓に達する。この血液に曝されている数時間では抗体により不活化されるが、一部のスポロゾイトが肝臓に侵入すればそこで増殖し、その後血液中に戻りマラリアを発症する。そのため、マラリアワクチンには抗体誘導の他に、肝臓期原虫を殺傷する細胞性免疫応答の誘導が必須条件である。液性・細胞性両免疫応答の誘導にはウイルスワクチンが最適である。本研究では、ウイルスベクターを基盤とした新規ワクチンプラットフォーム開発のため、スポロゾイトの主要表面抗原遺伝子である PfCSP 遺伝子を導入した組換えアデノウイルス (AdHu5) およびアデノ随伴ウイルス I 型 (AAV1) の 2 種のウイルスベクターワクチンを構築し、これらを組み合わせた heterologous prime-boost 免疫を行った。AAV1 は安全性の高いウイルスベクターとしてすでに遺伝子治療で使用されており、効果を上げている。本研究では AAV1 をマラリアワクチンベクターとしてアデノウイルスと組み合わせることで高いマラリア感染防御効果 (>80%) を達成することに成功した。さらに伝播阻止ワクチンとして長期間 (>9 ヶ月) にわたって高い抗体価持続を確認し、ほぼ完璧な伝播阻止効果 (>99%) を達成した。新規マラリアワクチンベクターとして非常に有望である。本審査委員会は、研究成果の新規性および口頭発表会における学位申請者の発表と討論の能力を考慮して、当該学位論文は博士 (学術) に値すると判定した。